J South Med Univ, 2016, 36(9): 1303-1304 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.09.26

病例报告

IFN-α 2b治疗1年疗效欠佳慢性乙型肝炎患者换用恩替卡韦7年后引发HBsAg血清学转换1例

李桃源,陈友鹏
暨南大学附属第一医院感染科,广东 广州 510630

摘要:恩替卡韦(ETV)是一种单磷酸腺苷的戊环核苷类似物,用于慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗。临床上较少报道长期使用ETV治疗获得HBsAg血清学转换。本例患者,男性,48岁,诊断为HBeAg阴性CHB,经普通干扰素治疗48周后HBV DNA仍可测,肝功能反复异常,序贯ETV治疗后,血清HBV DNA持续阴性以及ALT持续正常,并且治疗7年后出现血清HBsAg消失而且发生血清学转换。

关键词:慢性乙型肝炎;恩替卡韦;乙肝表面抗体;血清学转换

HBsAg seroconversion after entecavir therapy for 7 years following a poor response to interferon-α 2b monotherapy in a HBeAg-negative patient with chronic hepatitis B

LI Taoyuan, CHEN Youpeng
Department of Infectious Disease, First Affiliated Hospital of Jinan University, Jinan University, Guangzhou 510630, China

Abstract: We report a rare case of HBsAg seroconversion after 7 years of entecavir therapy in a 48-year-old HBeAg-negative CHB male patient with chronic hepatitis B (CHB). After a poor response to a 48-week interferon-*α* 2b therapy, the patient received long-term entecavir therapy. Serum ALT levels became normal and HBV DNA viral load was undetectable at the 10th week after commencement of entecavir treatment, and seroconversion of HBsAg was detected after 7 years of entecavir therapy.

Key words: chronic hepatitis B; entecavir; hepatitis B surface antigen; seroconversion

恩替卡韦(ETV)是一种单磷酸腺苷的戊环核苷类似物,对乙肝病毒(HBV)多聚酶具有抑制作用。有报道1例e抗原阴性慢性乙型肝炎(CHB)初治患者,使用ETV治疗后,第78周时发生HBsAg血清学转换[1]。ETV和聚乙二醇干扰素均为目前治疗CHB的一线药物,两者联合或加用或序贯治疗可能有助于提高疗效,获得免疫学应答。然而,这些治疗方案由于缺乏足够的临床证据,尚未被国内外指南与共识推荐使用[2-4]。

对于IFN-α序贯ETV治疗方案用于HBeAg阴性CHB,也在探索研究中[4]。这一方案引起HBsAg血清转换的报道更为少见。本文报道1例患者使用IFN-α 2b治疗效果不佳改用ETV治疗多年后出现HBsAg血清转换,抗-HBs阳性。报道如下。

1 病历资料

1.1 一般情况

患者陈某,男性,48岁,10年前发现HBsAg、HBeAg阳性,ALT正常。因右上腹不适、乏力1月,当时ALT 59 U/L,HBV DNA 3.2×10^5 copies/mL,于2002年1月3日入院,入院时HBsAg、抗-HBe、抗-HBc阳性,未重叠或合并其他肝炎;予以水飞蓟素、多烯磷脂酰胆碱、维生素E、大黄庶虫丸等护肝治疗。2006年4月2日感乏力2周入院,伴有纳差、腹胀。ALT 471 U/L、T.Bil 11.8 μmol/L。体格检查:体温:36.5 ℃,脉搏:76/min,呼吸:20/min,血压:111/77 mmHg。皮肤巩膜无黄染,肝掌(+),无蜘蛛痣,腹平软,肝脾肋下未触及,肝区无叩击痛。

1.2 实验室检查

入院时测血清HBV DNA copies 8.06×10^6 mL,AFP 32.2 ng/mL。血生化:ALT 676 U/L、AST 712 U/L、ALP 80 U/L、γ-GT 134 U/L。血清HBsAg、抗-HBe、抗-HBc阳性,而HAV、HCV、HDV、HEV等血清学标志物阴性。4月17日复查生化:ALT 204 U/L,T.Bil 32.8 μmol/L。HBV DNA copies 2.83×10^9 mL。

收稿日期:2016-04-21
作者简介:李桃源,在读硕士研究生,E-mail: 409720602@qq.com
通信作者:陈友鹏,教授,博士生导师,E-mail: youpeng.chen@163.com

1.3 辅助检查

腹部B超示:肝大小正常,左肝前叶稍强回声团,性质待定;胆囊炎,胆囊多发性息肉;脾厚4.2 cm,未见占位。

1.4 诊断、治疗及其随访情况

本例确诊为HBeAg阴性CHB。因患者肝功能反复异常,DNA定量逐渐升高。4月18日开始使用IFN-α 2b,商品名"英特龙",5×10^6 U/次,皮下注射,每周3次,4月24日ALT 100 U/L、AST 49 U/L、ALP 80 U/L、γ-GT 117 U/L。出院后继续注射英特龙,5月16日ALT 95 U/L、AST 51 U/L,11月11日至12月28日ALT 42~47 U/L、AST 35~37 U/L。2007年3月6日~5月17日ALT 34~35 U/L、AST 25~28 U/L。但是HBV DNA一直未转阴,2007年5月17日为1.22×10^3 mL。5月22日起停用英特龙,1月后ALT再次升高,开始服用ETV(商品名:博路定),0.5 mg/次, 1次/d。从2007年9月6日起HBV DNA转阴至今;2014月6月19日血清HBsAg转阴,随之出现抗-HBs阳性(使用雅培试剂化学发光法定量检测结果)(图1)。

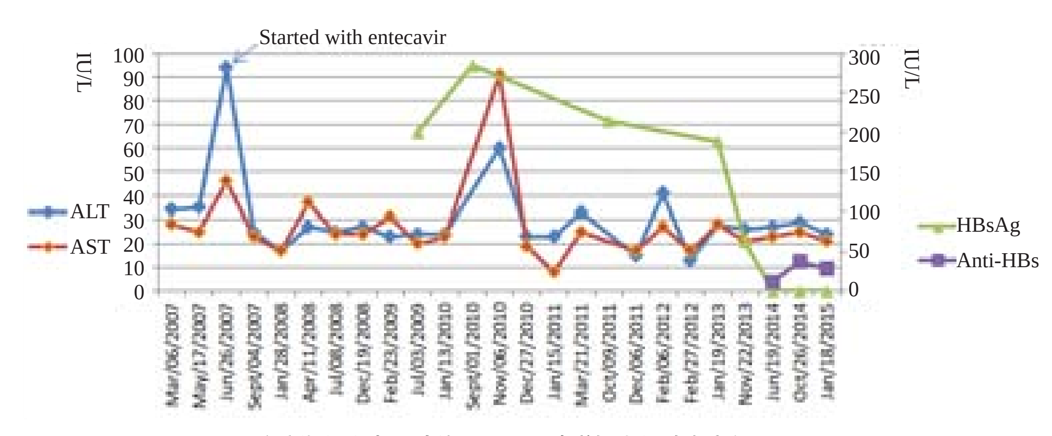


图1 ETV治疗期间患者肝功能和乙肝血清学标志物动态变化

Fig.1 Changes of liver functions and serological markers for HBV during entecavir treatment. Both hepatitis B surface antigen and anti-HBs were detected using Abbott architect quantitative assay.

2 讨论

ETV作为一种强效低耐药的抗乙肝病毒药物,被推荐为一线抗乙肝病毒药物。即使是使用ETV治疗CHB的亚洲患者,其HBsAg消失发生率很低[5]。一项我国对HBeAg阳性的CHB初治患者回顾性研究[6]显示,普通干扰素组比ETV组的HBsAg清除率有所增加,分别为1.18%、0.47%。HBsAg的消失与HBV基因型、宿主因素(如感染年龄、性别、遗传背景等)、治疗前后HBsAg动态水平等有关。抗乙肝病毒治疗后发生HBsAg消失的CHB患者,将大大降低今后发展至肝硬化的风险,有可能减少肝癌的发生。

现有研究显示,与口服核苷(酸)类似物比较,聚乙二醇干扰素α治疗CHB患者能获得较好的免疫学应答,如HBeAg血清学转换,乃至HBsAg的消失和/或抗-HBs的出现。Papatheodoridis等[7]研究表明,114例HBeAg阴性CHB患者经4年恩替卡韦治疗,仅有3.5%(4例)希腊裔患者出现HBsAg消失,这与血清HBsAg下降水平密切相关。在这一人群中感染HBV基因型95%以上的为D型。近来的一项841例ETV初治CHB患者研究,其中83%为亚洲人,36%为HBeAg阳性,5年内HBsAg累计消失率只有4.6%[8]。为了提高CHB患者治疗免疫应答率,Ning等[9]使用ETV-干扰素序贯治疗方案,序贯治疗组患者HBsAg血清学转换率为4.3%,明显高于ETV治疗组(0%)。王欣欣等[10]则针对干扰素治疗24周应答不佳的HBeAg阳性CHB患者更换方案,表明联合ETV等药物后,有助于提高CHB患者HBeAg血清学转换率。近来有研究[11]显示,序贯替比夫定组比序贯ETV可获得更高的HBeAg血清学转换。上述序贯治疗主要是针对HBeAg阳性者,却很少对HBeAg阴性CHB患者进行研究,因而有必要对此加以探索。通过优化抗病毒治疗,期待更多的CHB患者达到HBsAg消失,甚至出现HBsAg血清学转换,即"临床治愈"的这一终点目标。

本例为男性HBeAg阴性CHB患者,在普通干扰素治疗1年后疗效欠佳,且再度复发后进行长期ETV治疗,早期获得快速病毒学和生化学应答,患者血清HBV DNA持续阴性以及ALT正常7年。治疗7年后出现血清HBsAg消失而且发生血清学转换。由此看来,对于干扰素治疗6月~1年疗效不佳我国基因B或C型的CHB患者,序贯ETV等强效抗病毒治疗,并延长疗程,将有可能达到我国指南所要求的临床治愈。

(下转封三页)

（上接1304页）

参考文献：

[1] 万学发, 毛卫华, 万秭新. 恩替卡韦治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎后HBsAg/抗-HBs血清学转换1例[J]. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(6): 375-6.

[2] Viganò M, Invernizzi F, Grossi G, et al. Review article: the potential of interferon and nucleos(t)ide analogue combination therapy in chronic hepatitis B infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 16(8): 275.

[3] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.

[4] Viganò M, Invernizzi F, Lampertico P. Optimal therapy of chronic hepatitis B: how do I treat my HBeAg-negative patients[J]? Liver Int, 2015, 35(Suppl 1): 107-13.

[5] 魏 来. 慢性乙型肝炎患者的乙型肝炎表面抗原会消失吗? 东方观点[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2013, 5(7): 21-2.

[6] 程凯亮, 徐曼曼, 邱 倩, 等. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者HBsAg清除率: 基于真实世界的比较效果研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(5): 335-40.

[7] Papatheodoridis G, Goulis J, Manolakopoulos S, et al. Changes of HBsAg and interferon-inducible protein 10 serum levels in naive HBeAg-negative chronic hepatitis B patients under 4-year entecavir therapy[J]. J Hepatol, 2014, 60(1): 62-8.

[8] Ahn J, Lee HM, Lim JK, et al. Entecavir safety and effectiveness in a National cohort of treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the US-the ENUMERATE study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(1): 134-44.

[9] Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial) [J]. J Hepatol, 2014, 61(4): 777-84.

[10] 王欣欣, 袁国盛, 赖静兰, 等. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者干扰素治疗24周应答不佳时的治疗方案[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(6): 807-11.

[11] 罗晓丹, 陈小苹, 陈 仁, 等. 聚乙二醇干扰素α-2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎24周应答不佳患者序贯替比夫定及恩替卡韦104周疗效观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(4): 241-5.

（编辑:孙昌朋）